
教授就任総説

中枢神経系 NMDA 受容体の活動が引き起こす経験依存的シナプス可塑性の生理学的および病態生理学的様相

吉村 弘

キーワード：シナプス可塑性, NMDA 受容体, Mg^{2+} ブロック, Hebb の学習則, 慢性疼痛

Physiological and Pathophysiological Conditions of Experience-dependent Synapse Plasticity Induced by NMDA Receptor Activation in the Central Nervous Systems

Hiroshi YOSHIMURA

Abstract : N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors play an important role in neural plasticity in the central nervous systems (CNSs). We can change our behaviors according to storing things in memory and learning, and the ability is necessary for survival in the daily life. The “learning and memory” is based on experience-dependent neural plasticity in the CNSs. NMDA receptor activation is essential for inducing plastic changes in the structural and functional refinement of synapses and circuits. “Hebbian learning” is an important form of learning and memory. Mg^{2+} block is a fine equipment of NMDA receptor, and is required to establish “Hebbian learning”. NMDA receptor activation, however, does not always induce preferred conditions. There are cases that, in particular situations, NMDA receptor activation-dependent plasticity causes pathological conditions. In this review, I will overview the roles of the NMDA receptors in physiological and pathophysiological conditions.

はじめに

私たちは経験によって変わることを実感している。人を含めてすべての動物は周囲環境および自分自身の状態を知るための感覚受容器を備えている。感覚受容器に入った信号は末梢神経を介して中枢神経系に送られ、そこで情報処理されて意識的な感覚となり、これに判断・意志が加わって運動命令が下され、筋肉が活動し行動に至る。この情報の流れの中で特記すべき点は、中枢神経系において神経活動に応じた変化が、言い換えると経験依存的な変化が引き起こされるということである。この能力のおかげで私たちは厳しい環境の中でも種を保存し繁栄することが可能であったと言っても過言ではない。このような変化は情報伝達の間であるシナプスの活動様式に左右される。

ある神経細胞が興奮すると活動電位が軸索を伝わってシナプス前終末に達して神経伝達物質が放出される。シナプス後細胞に発現している受容体が神経伝達物質を受け取ると、シナプス後細胞が興奮し、次の神経細胞へ神経伝達物質を放出する。このようにして情報の受け渡しが行われる。グルタミン酸は中枢神経系における主要な神経伝達物質の一つである。現在グルタミン酸を受け取る受容体は数種類発見されているが、その中で N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体と呼ばれる受容体が経験に依存する神経系の変化に大きく関係していることが判明した。NMDA 受容体が発見された頃、記憶や学習といった生存に必要な機能面が注目された。ところが、後になってこの経験による変化は疾患の発現にも関与していることがわかってきた。

I 経験依存的可塑的变化と NMDA 受容体

1. Hebb 仮説

1949年、カナダの心理学者 Donald Hebb は自らの著書『The Organization of Behavior』の中で「細胞 A の軸索が細胞 B を発火させるのに十分近くにあり、繰り返しあるいは絶え間なくその発火に参加するとき、いくつかの成長過程あるいは代謝変化が一方あるいは両方の細胞に起こり、細胞 B を発火させる細胞の一つとして細胞 A の効率が增加する。」という学習則仮説を唱えた¹⁾。これは経験依存的な変化を細胞レベルで記述したものである。それから24年後の1973年、Bliss と Lømo らは、ウサギの海馬に軸索を送っている神経を反復刺激すると、海馬神経細胞のシナプス応答が増強することを見出した²⁾。これは、シナプス前細胞とシナプス後細胞の発火が同期して繰り返されるとシナプスが強化されるということを示しており、Hebb の学習則と一致するものであった。この発見以降、Hebb の学習則は大きく注目された。それは単に現象が Hebb の学習則を満たしているということではなく、Hebb の学習則を可能にする巧妙な仕組みが受容体レベルで備わっていることが判明したからである。

2. 長期増強によるシナプス強化

ニューロン N2 に軸索送っているニューロン N1 を単発刺激すると、ニューロン N2 に興奮性シナプス後電位 (EPSP) が生じる (図 1 参照)。しかしこの段階では閾値を越えていないため発火していない。次に、ニューロン N1 を反復的に刺激すると、ニューロン N2 に生じた EPSP の時間的加重が引き起こされ、入力に同期してニューロン N2 が発火する。このような反復刺激をしばらく繰り返した後、単発刺激を加えると、ニューロン N2 は以前よりも発火しやすくなる。これは、反復性シナプス活動の結果、シナプス伝達効率が上昇して容易にニューロン N2 の閾値を越えるようになったためである。しかも、この現象はその後長時間にわたって持続する。反復刺激後にシナプス応答が長期に増大することから、このことを長期増強 (Long term potentiation ; LTP) と呼んでいる³⁾。この長期増強は海馬において発見されたが、その後大脳皮質、扁桃体、中脳など多くの部位のニューロンで確認されている^{4,5,6)}。

1997年に Markram らによってスパイクタイミング依存可塑性 (spike timing-dependent plasticity ; STDP) という学習則が発見された⁷⁾。彼らの神経生理学的実験の結果から「反復刺激後のシナプス強化はシナプス前終末の活動とシナプス後細胞の活動が完全に同時ではなく、わずかにシナプス前終末の活動が先行して、かつシナプス後細胞の活動とのタイミングが一致したときに引き起こされる」ということが導かれた。Hebb の学習則には「細胞 A の軸索が細胞 B を発火させるのに…」という2細胞間での発火の因果関係が明確に記述されているので、

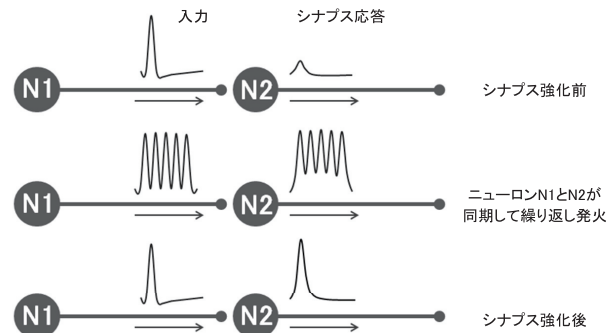


図1 反復性入力を受けて上昇するシナプス応答

Markram らの学習則と Hebb の学習則は一致していることになる。ニューロン N1 と N2 はどのようにして同期性を成立させシナプス強化へと導くのであろうか。ここに驚くべきメカニズムが潜んでいた。シナプス後細胞の細胞膜に同期性の検知器が備わっていたのである。

3. Mg^{2+} ブロック

シナプス後膜には神経伝達物質が結合するとイオンチャンネルが開くタイプの ligand-gated ion channel が発現しており、シナプス伝達の主たる役割を担っている。電気生理学的研究により、神経伝達物質であるグルタミン酸が受容体と結合してチャンネルが開いているはずであるのにイオンが通過できない外向き整流性 (図 3 A) を示すタイプの受容体が見つかった⁸⁾。この受容体は NMDA との結合能を有するので NMDA 受容体と名付けられた。細胞内は細胞外に比べて電位はマイナスであり、細胞外に存在する 2 荷の陽イオンである Mg^{2+} が静電力を受けてチャンネルに引きつけられチャンネル中央付近で細胞外からのイオン流入を阻止している (Mg^{2+} ブロック) (図 2)。このために神経伝達物質と結合してチャンネルが開いているにもかかわらずイオン流入が起こらない。しかし、ある程度の大きさの入力を反復性に受け続けると、別のタイプのグルタミン酸受容体である α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxayole-4-propionic acid (AMPA) 受容体 (AMPA と結合能を有するので AMPA 受容体と呼ばれている) を介して Na^{+} イオンが細胞内に流入して細胞膜が脱分極する。すると Mg^{2+} を捉えていた静電力が弱まり、 Mg^{2+} が受容体から外れる (Mg^{2+} ブロックの解除)⁹⁾。この状態まで進むと NMDA 受容体からイオン流入が可能になる (図 3 B)。AMPA 受容体と NMDA 受容体からのイオン流入が加算されて EPSP を形成し、閾値を超えると活動電位が発生する。このことは、ある程度の大きさを持った入力が続いてやってくることを NMDA 受容体が検知して、入力のタイミングに応じた興奮発生に寄与していることを示している。このように Mg^{2+} ブロックはシナプス前細胞と後細胞の活動の

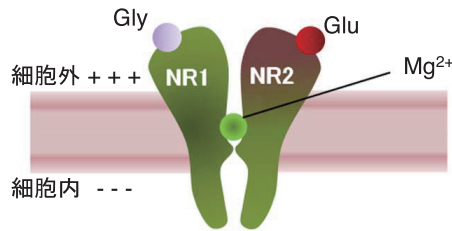


図2 NMDA 受容体の構造と Mg^{2+} ブロック
シナプス後膜に発現している NMDA 受容体の構造。チャンネル孔内に Mg^{2+} の結合部位がある。
Glu: グルタミン酸, Gly: グリシン

同期性検出器として機能している¹¹⁾。ここでもう一つのポイントは、NMDA 受容体は ligand-gated の Ca^{2+} を通すチャンネルでもあるということである。したがって、シナプス前終末の活動に同期して Ca^{2+} 流入が引き起こされることになる。この Ca^{2+} 流入がさらに細胞内情報伝達系を駆動し、シナプス機能の変化へと導く (図4)^{12, 13)}。シナプスレベルにおける経験依存的な変化はこのようにして引き起こされ、Hebb の学習則が証明されるに至った。

4. Ca^{2+} 依存性細胞内情報伝達系とシナプス強化

NMDA 受容体から流入した Ca^{2+} は、 Ca^{2+} /calmodulin を介して calcium calmodulin-dependent kinase II (CaMK II), protein kinase C (PKC), protein kinase A (PKA) などの細胞内情報伝達系経路を活性化する^{12, 14)}。また、流入した Ca^{2+} が細胞内 Ca^{2+} ストアから Ca^{2+} 放出を誘発して Ca^{2+} シグナルを増強する (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release)^{14, 15)}。これらの結果、グルタミン酸受容体の発現制御と移動が引き起こされることが示された。図4に示しているように、NMDA 受容体から流入した Ca^{2+} によって Ca^{2+} 依存性細胞内情報伝達系が駆動されて、シナプス後膜下に内包されていた AMPA 受容体や NMDA 受容体が exocytosis によりシナプス後膜に発現してくる^{14, 16)}。これによりシナプス後膜のグルタミン酸受容体の数が上昇する。一方、シナプス外の膜に発現していた AMPA 受容体や NMDA 受容体がシナプス後膜へと移動してくる¹⁷⁾。このようにして、シナプス伝達能力が強化される。

5. サブユニット

分子生物学の発達により、受容体の構造が詳細にわかるようになってきた。NMDA 受容体は2つの NR1 サブユニットと2つの NR2 または NR3 サブユニットからなる4または5量体と考えられている^{18, 19)}。NR2 サブユニットはさらに NR2A と NR2B サブユニットに分類される²⁰⁾。NMDA 受容体が機能するためには NR1 と NR2 の2種類のサブユニットの組み合わせを必要とする (図

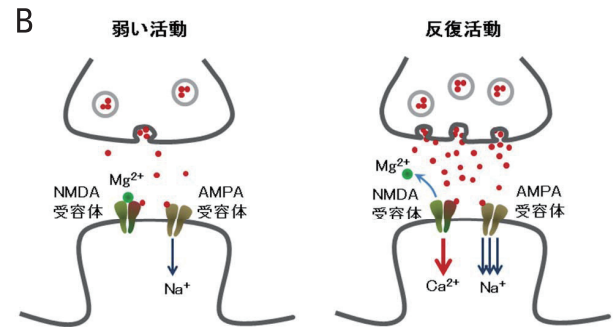
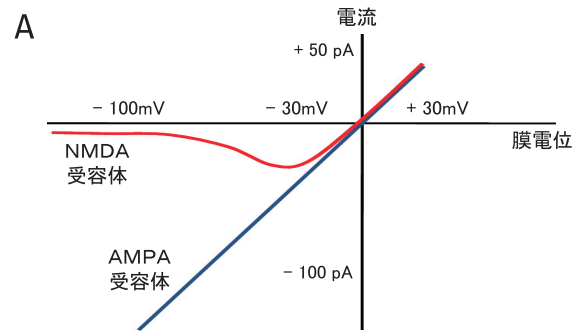


図3 NMDA 受容体の外向き整流特性と Mg^{2+} ブロックの解除

(A) NMDA 受容体の示す電流電圧曲線。膜電位が -30 mV 付近で内向き電流が最大になる。

(B) 弱いシナプス活動の場合、 Mg^{2+} ブロックにより NMDA 受容体チャンネルからのイオン流入はない。反復性シナプス活動の場合、AMPA 受容体チャンネルを介する脱分極により Mg^{2+} ブロックが解除され、NMDA 受容体チャンネルから Ca^{2+} イオンが流入する。

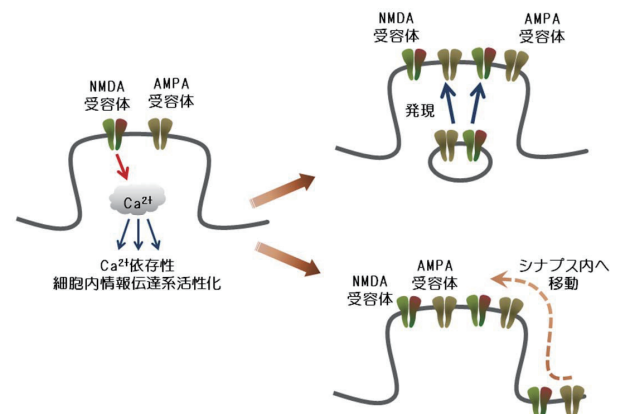


図4 NMDA 受容体の活動が引き起こすシナプス強化
NMDA 受容体チャンネルから流入した Ca^{2+} イオンが Ca^{2+} 依存性細胞内情報伝達系を活性化する。これにより、シナプス後膜下に内包されていた NMDA 受容体や AMPA 受容体が exocytosis によりシナプス後膜に発現するか、シナプス外の膜に発現していた NMDA 受容体や AMPA 受容体がシナプス後膜に移動してくる。

2)。NR2Bは幼弱期にはシナプス部位に多く発現しているが成長につれてシナプス外に発現するようになる。代わってNR2Aがシナプス部位に多く発現してくる。NR2Bの特徴は、NR2Aに比べて Mg^{2+} との結合能が弱いことである。

Tonegawaらは、実験的に遺伝子操作を行ってNR1を欠損させてNMDA受容体が機能しないミュータントマウスを作製した。このミュータントマウスにMorrisの水迷路学習を行わせて空間学習をさせたところ、正常マウスと比較して有意な学習能力の低下がみられた。海馬におけるシナプス伝達効率を電気生理学的に調べたところ、ミュータントマウスにおいて有意な低下が確認された²¹⁾。さらにNR2Bのみを選択的に欠損させたラットにおいても空間学習能力の低下が確認された²²⁾。NR2AとNR2Bの違いは Mg^{2+} との結合能の違いであり、これらを考慮すると、NMDA受容体そのものの機能を阻害すると学習能力の低下がみられ、 Mg^{2+} ブロックが強くなる操作をしても学習能力が低下することを示唆している。

逆に学習能力を増強する実験も行われた。Tangらは、成長したマウスに遺伝子操作を加え、NR2Bが過剰に発現するトランスジェニックマウスを作製した。このトランスジェニックマウスと正常マウスの空間学習能力を調べたところ、トランスジェニックマウスで有意な上昇がみられ、NMDA受容体からの Ca^{2+} 流入も増加していた²³⁾。NR2Bサブユニットが優位になったことで Mg^{2+} ブロックの強度が低下し、入力タイミングに同期した Ca^{2+} 流入が容易になった。その結果正常マウス以上に Ca^{2+} 依存性の情報伝達系が活性化し、学習能力の増大へ導かれたと考えられる。

6. 神経ネットワークとNMDA受容体

ここまで述べてきたように、NMDA受容体の持つ機能について、シナプスレベルではかなりのところまで解明されてきたが、神経ネットワークレベルではまだよくわかっていない。NMDA受容体の働きを神経ネットワークレベルで解明しようとする動きもある。

最近、中枢神経刺激作用を有するカフェイン存在下で、NMDA受容体の活動が神経ネットワークの配線変更へと導く可能性が示された。この実験は大脳皮質と海馬を含むラット脳スライスを用いて行われた。カフェインは、アデノシン受容体を阻害して神経伝達物質の放出を促す、細胞内cAMP濃度を上昇させる、 Ca^{2+} -induced Ca^{2+} releaseを促す、などの薬理学的作用を有している^{24, 25)}。カフェイン投与と大脳皮質への反復電気刺激を組み合わせることで、大脳皮質と大脳辺縁系の中に位置する脳梁膨大後野において、約10 Hzの膜電位振動(オシレーション)を引き起こすことができた²⁶⁾。このオシレーションはNMDA受容体の活動を促すシグナルを繰り返し発信する性質を持ち、発信源となる限局した

領域(オシレーター)が脳梁膨大後野に存在していた。大脳皮質の限局した領域に電気刺激を加えると、興奮性シグナルは大脳皮質の浅い層を伝播して脳梁膨大後野に到達し、さらに海馬へと向かう。ところが、オシレーション活動が繰り返された後、ネットワーク内にショートカットが生まれ、大脳皮質を出発した興奮性シグナルの脳梁膨大後野への到達時間が30 msecも短縮されたのである²⁷⁾。NMDA受容体の活動が、単にシナプス伝達効率の上昇だけではなく、ネットワーク内でショートカットを形成して情報処理速度の上昇に導く可能性が示された。今のところ、このようなオシレーターは脳梁膨大後野の他に大脳皮質視覚野、口腔領域の大脳皮質体性感覚野、味覚情報と嗅覚情報の融合に関わる傍梨皮質などに存在することが確認されている^{28, 29, 30, 31)}。

II 慢性疼痛とNMDA受容体

一般的に、体のある部分が侵害刺激を受けると、シグナルは一次求心性ニューロンを経由して脊髄後角部に入り、そこでシナプス伝達が行われた後二次求心性ニューロンを経由して、視床、大脳皮質へと伝えられる。侵害刺激が一時的であれば侵害刺激がなくなると元の状態に戻る。しかし侵害刺激が繰り返された場合、一次求心性ニューロンと二次求心性ニューロンの間のシナプスで変化が引き起こされる場合がある。難治性の慢性疼痛は、この脊髄後角部でのシナプス機能変化が原因の一つと考えられている。痛みは2種類の一次求心性ニューロン、有髄神経であるA δ 神経と無髄神経であるC線維、によって脊髄後角部まで伝えられる。先に感じる鋭い痛みはA δ 線維が、後から来る鈍い痛みはC線維が伝えている。実験的にC線維をある程度の大きさで電気刺激すると、脊髄後角部の二次ニューロンの反応が次第に大きくなる現象が観察される。このことをwind up現象と呼んでいる^{32, 33, 34)}。さらに、刺激が長期にわたると、弱い刺激に対しても過剰に反応するようになり痛覚過敏が引き起こされる。これらは、脊髄後角部で長期増強(LTP)が引き起こされたことを示しており、これにNMDA受容体が大きく関わっていた。反復刺激により上述の Mg^{2+} ブロックが解除され、NMDA受容体から細胞内へ Ca^{2+} が流入し、PKC, CaMK IIなどいくつかの Ca^{2+} 依存性細胞内情報伝達系が駆動され、シナプス機能強化へと導かれた^{35, 36)}。その結果、痛覚応答が増強した。その他にもNMDA受容体の活性化を促す経路がある。C線維の神経終末からサブスタンスPが放出される。このサブスタンスPは細胞内情報伝達系を介して K^{+} チャンネルを閉鎖する方向に働き、脱分極が生じるので、 Mg^{2+} ブロックが解除されやすい状況を作る。また、サブスタンスPは細胞内情報伝達系を介してNMDA受容体をリン酸化し、 Mg^{2+} ブロックを弱化する。このようにサブスタンスPは間接的にNMDA受容体の活性化を促している。

さらに、NMDA 受容体を構成する NR2 サブユニットに関して、NR2A から NR2B へのサブユニットの置換が慢性疼痛発症に関与していることが報告された^{19, 37, 38)}。NR2A に比べて NR2B の Mg^{2+} との結合能が弱いので、 Mg^{2+} ブロックが弱まる方向に動いていることになる。このように脊髄後角レベルでの NMDA 受容体が機能することにより長期的機能的変化が引き起こされると、難治性疼痛が発症すると考えられている。

顎顔面口腔領域についても同じ機序で慢性疼痛が引き起こされることが実験的に示された。ここでの一次求心性ニューロンは三叉神経であり、痛覚はおもに三叉神経脊髄路核でシナプスを形成し、二次求心性ニューロンへと情報を伝える。C 線維を反復性に電気刺激すると、三叉神経脊髄路核において wind up 現象が観察され、長期増強 (LTP) が引き起こされる。ここで、NMDA 受容体阻害剤である MK801 を投与すると wind up 現象は誘発されない³⁹⁾。また、実験的に咀嚼筋に痛覚過敏を誘発させると、NMDA 受容体の発現と NR1 サブユニットのリン酸化が有意に増強したとの報告がある⁴⁰⁾。

まとめ

本稿で、シナプス可塑性の中心に位置する NMDA 受容体の構造と機能を概説した。NMDA 受容体は継続的入力後に引き起こされる長期的変化に重要な役割を演じている。換言すると、その個体にとって意味のある入力かそうでないかを判定し、入力様式に応じて情報処理能力の上昇に導くのが NMDA 受容体ということになる。本来、生物が生存に必要な戦略を学習によって獲得するための手段として使われるはずであった NMDA 受容体に、慢性疼痛などの疾患を引き起こす機序までも備えた理由はわからない。可塑的变化によって引き起こされた機能異常をもとの状態に戻すということは、現時点では非常に困難であると考えざるを得ない。ただ、逆方向の可塑的变化も条件によっては可能であることが報告されているので、ある種の疾患については将来的に病状を改善させることが可能であるかもしれない。

歯科領域における難治性疾患として、咀嚼の非機能的運動、慢性疼痛、アロディニア、身体表現性障害などが挙げられるが、これらは中枢神経系の機能異常によるものと考えられ、現在もこれらの疾患に関する基礎的および臨床的研究が進められている。NMDA 受容体に焦点を当てた研究が進展し、将来これらの疾患の病態メカニズムが解明され、それが予防や治療に結びつくことを期待したい。

謝 辞

稿を終えるにあたり、四国歯学会会長 市川哲雄教授ならびに四国歯学会編集委員の皆様にご心より深謝申し上げます。

文 献

- 1) Hebb DO. *The Organization of Behavior; A Neuropsychological Theory*. New York,: Wiley. xix, 335pp (1949)
- 2) Bliss TV and Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol (Lond)* 232, 331-356 (1973)
- 3) Bliss TV and Collingridge GL. A synaptic model of memory: long term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31-39 (1993)
- 4) Artola A, and Singer W. Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature*. 330, 649-652 (1987)
- 5) Chapman PF, Kairiss EW, Keenan CL and Brown TH. Long-term synaptic potentiation in the amygdala. *Synapse* 6, 271-278 (1990)
- 6) Harnett MT, Bernier BE, Ahn KC and Morikawa H. Burst-timing-dependent plasticity of NMDA receptor-mediated transmission in midbrain dopamine neurons. *Neuron* 62, 826-838 (2009)
- 7) Markram H, Lübke J, Frotscher M, Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275, 213-215 (1997)
- 8) Hestrin S, Nicoll RA, Perkel DJ and Sah P. Analysis of excitatory synaptic action in pyramidal cells using whole-cell recording from rat hippocampal slices. *J Physiol (Lond)* 422, 203-225 (1990)
- 9) Mayer ML, Westbrook GL and Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 309, 261-263 (1984)
- 10) Nowak L, Bregestovski P, Ascher P and Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 307, 462-465 (1984)
- 11) Malenka RC and Nicoll RA. NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci* 16, 521-527 (1993)
- 12) Halpain S, Girault JA and Greengard P. Activation of NMDA receptors induces dephosphorylation of DARPP-32 in rat striatal slices. *Nature* 343, 369-372 (1990)
- 13) Magee JC and Johnston D. A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 275, 209-213 (1997)
- 14) Hunt DL and Castillo PE. Synaptic plasticity of NMDA receptors: mechanisms and functional implications. *Curr Opin Neurobiol* 22, 496-508 (2012)
- 15) Harnett MT, Bernier BE, Ahn KC and Morikawa H.

- Burst-timingdependent plasticity of NMDA receptor-mediated transmission in midbrain dopamine neurons. *Neuron* 62, 826-838 (2009)
- 16) Kwon HB and Castillo PE: Long-term potentiation selectively expressed by NMDA receptors at hippocampal mossy fiber synapses. *Neuron* 57, 108-120 (2008)
 - 17) Groc L, Heine M, Cognet L, Bricley K, Stephenson FA, Lounis B and Choquet D: Differential activity-dependent regulation of the lateral mobilities of AMPA and NMDA receptors. *Nat Neurosci* 7, 695-696 (2004)
 - 18) McBain CJ and Mayer M L. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev* 74, 723- 760 (1994)
 - 19) Qiu S, Li XX and Zhuo M: Post-translational modification of NMDA receptor GluN2B subunit and its roles in chronic pain and memory. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 22, 521-529 (2011)
 - 20) Loftis JM and Janowsky: The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacol Therapeut* 97, 55-85 (2003)
 - 21) Tsien JZ, Huerta PT and Tonegawa S. The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 87, 1327-1338 (1996)
 - 22) Clayton DA, Mesches MH, Alvarez E, Bickford PC and Browning MD: A hippocampal NR2B deficit can mimic age-related changes in long-term potentiation and spatial learning in the Fischer 344 rat. *J Neurosci* 22, 3628-3637 (2002)
 - 23) Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu G and Tsien JZ. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 401, 63-69 (1999)
 - 24) Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A and Zuvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 51, 83-133 (1999)
 - 25) Yoshimura H. 2005. The potential of caffeine for functional modification from cortical synapses to neuron networks in the brain. *Curr Neuropharmacol* 3, 309-316 (2005)
 - 26) Yoshimura H, Sugai T, Honjo M, Segami N, Onoda N. NMDA receptor-dependent oscillatory signal outputs from the retrosplenial cortex triggered by a non-NMDA receptor-dependent signal input from the visual cortex. *Brain Res.* 1045, 12-21 (2005)
 - 27) Yoshimura H, Mashiyama Y, Kaneyama K, Nagao T, Segami N. Opening of shortcut circuits between visual and retrosplenial granular cortices of rats. *Neuroreport.* 18, 1315-1318 (2007)
 - 28) Yoshimura H, Kato N, Sugai T, Honjo, M, Sato, J, Segami N and Onoda N. To-and-fro optical voltage signal propagation between the insular gustatory and parietal oral somatosensory areas in rat cortex slices. *Brain Res* 1045, 114-121 (2004)
 - 29) Yoshimura H, Kato N, Sugai T, Segami N, Onoda N. Age-dependent emergence of oscillatory signal flow between the primary and secondary visual cortices in rat brain slices. *Brain Res* 990, 172-181 (2003)
 - 30) Yoshimura H, Sugai T, Onoda N, Segami, N and Kato, N. Synchronized population oscillation of excitatory synaptic potentials dependent on calcium-induced calcium-release in rat neocortex layer II/III neurons. *Brain Res* 915, 94-100 (2001)
 - 31) Yoshimura H, Sugai T, Segami N, Onoda N. Strengthening of non-NMDA receptor-dependent horizontal pathways between primary and lateral secondary visual cortices after NMDA receptor-dependent oscillatory neural activities. *Brain Res* 1036, 60-69 (2005)
 - 32) Ji RR, Kohno T, Moore KA and Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 26, 696-705 (2003)
 - 33) Thompson SW, King AE and Woolf CJ. Activity-Dependent Changes in Rat Ventral Horn Neurons in vitro; Summation of Prolonged Afferent Evoked Postsynaptic Depolarizations Produce a d-2-Amino-5-Phosphonovaleric Acid Sensitive Windup. *Eur J Neurosci* 6, 638-649 (1990)
 - 34) Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 306, 686-688 (1983)
 - 35) Ji, RR and Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 8, 1-10 (2001)
 - 36) Woolf, C.J. and Salter, M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288, 1765-1769 (2000)
 - 37) Karlsson U, Sjödin J, Angeby Möller K, Johansson S, Wikström L and Näsström J. Glutamate-induced currents reveal three functionally distinct NMDA receptor populations in rat dorsal horn - effects of peripheral nerve lesion and inflammation. *Neurosci* 112, 861-868 (2002)
 - 38) Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, and Shimoji K: The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: A review. *Anesth Analg* 97, 1108-1116 (2003)
 - 39) Parada CA, Luccarini P and Woda A. Effect of an NMDA receptor antagonist on the wind-up of neurons in the

trigeminal oralis subnucleus. Brain Res 761, 313-320
(1997)

- 40) Guo W, Wang H, Zou S, Wei F, Dubner R and Ren K.
Long lasting pain hypersensitivity following ligation of
the tendon of the masseter muscle in rats: a model of
myogenic orofacial pain. Mol Pain 6:40 (2010)